TMÇNPROS KANSER İNFAZ MODÜLÜ

KLİNİK UYGULAMA

No: APROS-V6-KIM-001

Hazırlayan: Muzaffer Enes Yünlü

Protokol Versiyonu: 3.0

Hukuki Statü: Defensive Publication Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası

---

1. TAŞIYICI VE HEDEFLEME (Katman 1)

Uygulama Şekli:

· Taşıyıcı: LNP (Lipid Nanopartikül)

· Hedefleme Molekülleri (Ligand Kombinasyonu):

  · VEGFR

  · EGFR

  · PSMA

LNP-APROS-V6

Ligand kombinasyonu: VEGFR + EGFR + PSMA (1:1:1 molar oran)

Doz: 0.5 mg/kg (toplam lipid bazlı)

Yol: IV infüzyon (30 dakika)

Sıklık: Tek doz; gerektiğinde 4 aylık tarama sonrası tekrar

---

2. İNFAZ KARAR MANTIĞI (Katman 2)

AND Kapısı (Aktivasyon Şartları):

Hücre içi sensör verilerine göre üç koşulun birlikte sağlanması:

1. p16 ↑ (senesans)

2. 8-OHdG ↑ (DNA hasarı)

3. p53 mutasyonu veya ↓ (fonksiyon kaybı)

NOT Kapısı (BCL-2 Tersleme):

· Eğer BCL-2 ↑ (anti-apoptotik yüksek) → Degron bazlı protein imha sistemi devreye girer.

Genetik Kaset:

· AND-gate devresi (p16 sensörü + 8-OHdG sensörü + p53 sensörü → kill-switch)

· NOT-gate devresi (BCL-2 sensörü → degron aktivasyonu)

Uygulama: modRNA olarak LNP içinde paketlenir, tek infüzyonla verilir.

---

3. DİNAMİK İNFAZ FONKSİYONU (Katman 3)

Tetiklenme Koşulu:

f_{execution} = \sum \left(ROS_{max} > \theta_{ROS} \right) + \left(\frac{ATP}{ADP}_{unbalanced} > \theta_{energy} \right)

\]

· θ_{ROS} : 2 kat bazal seviye

· θ_{energy} : ATP/ADP oranında ≥ %40 düşüş

Metabolik Tetikleyici:

· ROS eşik sensörü (H₂O₂ > 200 nM)

· Enerji sensörü (AMP/ATP > 0.8)

Aksiyon: Eşik aşılırsa → Geri Dönülemez Apoptoz başlatılır.

---

4. OTOMATİK TARAMA VE KILL-SWITCH (Katman 4)

Sistem Durumu:

· Uyku Modu: Sürekli aktif değil, bekler.

· Tarama Döngüsü: Her 4 ayda bir biyobelirteç türevleri (dx/dt) izlenir.

Smart Hyper-Loop Mekanizması:

· Tek bir kanser hücresi dahi tespit edildiğinde %1'in altında yanlış tetikleme ile işaretlenir.

· modRNA Aktivasyonu: Yalnızca işaretli hücre içinde yüksek ROS veya mutasyon sensörü varlığında aktifleşir.

Tarama Protokolü:

· 4 ayda bir: sıvı biyopsi (ctDNA, 8-OHdG, p16, BCL-2, p53 durumu)

· Smart Hyper-Loop: LNP-APROS-V6 yeniden uygulanır (0.3 mg/kg) yalnızca anomali tespitinde

Kill-Switch Aktivasyonu: modRNA, sensör koşulları sağlanan hücrede apoptozu başlatır.

---

5. İZLEM VE GÜVENLİK PARAMETRELERİ

Parametre Hedef Değer / Açıklama

Sağlıklı dokuya dağılım <%1

Yanlış tetikleme oranı <%1

BCL-2 yüksekliği durumunda Degron sistemi devrede

İzlem sıklığı 4 aylık biyobelirteç paneli

Geri dönüş mekanizması Yok (geri dönülemez apoptoz)

---

6. FİKRİ MÜLKİYET VE UYGULAMA KISITI

Bu reçete, APROS-V6 protokolü kapsamında savunma amaçlı yayın olup Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası lisansıyla korunmaktadır.

Ticari tekelleşme yasaktır.

Klinik uygulamalar, akademik veya açık kaynak etik kurul onaylı merkezlerde yürütülmek zorundadır.

25/03/2026

İmza:

Muzaffer Enes Yünlü

APROS-V6 Protokol

İşte APROS-V6 Kanser İnfaz Modülü kapsamında, patentlenmeyecek şekilde kamuya açık, savunma amaçlı yayın niteliğinde yan alan (adjacent field) kombinasyonları. Bu kombinasyonlar, Creative Commons – Ticari Tekelleşme Yasaktır hükmüyle korunur ve herhangi bir kurum tarafından patentlenemez.

APROS-V6 YAN ALAN KOMBİNASYONLARI

Savunma Amaçlı Açık Teknik Şartname

Koruma Statüsü: Defensive Publication – CC BY-NC-ND (Ticari Tekelleşme Yasaktır)

---

1. TAŞIYICI ALTERNATİFLERİ

Kombinasyon No	Taşıyıcı	Hedefleme Ligandları	Not
K-001	LNP	VEGFR + EGFR + PSMA	Ana kombinasyon
K-002	LNP	VEGFR + PSMA	Prostat öncelikli
K-003	LNP	EGFR + HER2	Meme, akciğer
K-004	LNP	VEGFR + PD-L1	İmmün kaçışlı tümörler
K-005	LNP	Transferrin + EGFR	Kan-beyin bariyeri geçişi
K-006	GalNAc konjugatı	VEGFR + PSMA	Karaciğer korumalı hedefleme
K-007	Ekzozom (endojen)	CD47 + EGFR	Doğal taşıyıcı, immün maskeleme

---

2. AND KAPISI KOŞUL KOMBİNASYONLARI (Teşhis)

Kombinasyon No	Koşul 1	Koşul 2	Koşul 3
L-001	p16 ↑	8-OHdG ↑	p53 mutasyon/düşük
L-002	Ki-67 ↑ (proliferasyon)	γH2AX ↑ (DNA hasarı)	p53 disfonksiyonu
L-003	HIF-1α ↑ (hipoksi)	ROS ↑	BAX ↓ (pro-apoptoz baskılanmış)
L-004	MYC ↑	TERT ↑ (telomeraz)	Apoptoz direnci (BCL-2 ↑)
L-005	PD-L1 ↑	IFN-γ ↓	p53 mutasyonu
L-006	KRAS mutasyonu	ROS ↑	STK11 ↓

---

3. NOT KAPISI (TERSLEME) MEKANİZMALARI

Kombinasyon No Hedef (Yüksek Olduğunda) Tersleme Mekanizması

N-001 BCL-2 Degron bazlı protein imha

N-002 BCL-xL CASP3 direkt aktivasyonu

N-003 MCL-1 NOXA taklidi ile mitokondriyal permeabilizasyon

N-004 PD-L1 CAR benzeri sitotoksik domain

N-005 Survivin Proteazomal degradasyon

N-006 ABC taşıyıcılar (ilaç direnci) Lokal RNA interferans (siRNA)

---

4. DİNAMİK İNFAZ FONKSİYONU EŞİK KOMBİNASYONLARI

Kombinasyon No ROS Eşiği (θ_{ROS}) Enerji Eşiği (θ_{energy}) Ek Koşul

F-001 2x bazal ATP/ADP ↓ ≥%40 Yok

F-002 3x bazal AMP/ATP >0.5 Ca^{2+} sitozolik ↑

F-003 1.5x bazal Laktat/piruvat >10 pH <6.8

F-004 2.5x bazal NAD^{+}/NADH ↓ ≥%30 Mitokondriyal membran potansiyeli ↓

---

5. SMART HYPER-LOOP BİYOBELİRTEÇ TARAMA KOMBİNASYONLARI (4 Aylık Döngü)

Kombinasyon No Biyobelirteç 1 Biyobelirteç 2 Biyobelirteç 3 Türev İzleme (dx/dt)

S-001 ctDNA (mutasyon yükü) 8-OHdG p16 4 aylık delta

S-002 dolaşımdaki tümör hücresi BCL-2 mRNA p53 durumu 4 aylık delta

S-003 exozom PD-L1 ROS plazma seviyesi TERT mRNA 4 aylık delta

S-004 miRNA-21 miRNA-155 IL-6 4 aylık delta

---

6. KILL-SWITCH AKTİVASYON MEKANİZMASI KOMBİNASYONLARI

Kombinasyon No Aktivasyon Koşulu Efektör Mekanizma

Kill-001 AND kapısı + NOT kapısı sağlandığında Caspase-3/7 doğrudan aktivasyonu

Kill-002 ROS eşiği aşıldığında Gasdermin D ile pyroptosis

Kill-003 Enerji eşiği aşıldığında BAX mitokondriyal translokasyonu

Kill-004 p53 mutasyonu + DNA hasarı Ferroptosis (GPX4 inhibisyonu)

Kill-005 İkili sensör (ROS + ATP) İndüklenmiş nekroptoz (RIPK3)

---

7. UYGULAMA PROTOKOLÜ KOMBİNASYONLARI

Kombinasyon No Taşıyıcı Teşhis Kapısı Tersleme Kapısı İnfaz Eşiği Tarama Döngüsü

P-001 LNP (VEGFR+EGFR+PSMA) L-001 N-001 F-001 S-001

P-002 LNP (VEGFR+PSMA) L-002 N-002 F-002 S-002

P-003 Ekzozom (CD47+EGFR) L-003 N-003 F-003 S-003

P-004 LNP (EGFR+HFR2) L-004 N-004 F-004 S-004

P-005 GalNAc (VEGFR) L-005 N-005 F-001 S-001

P-006 LNP (Transferrin+EGFR) L-006 N-006 F-003 S-002

---

8. FİKRİ MÜLKİYET HÜKMÜ

Bu belgede tanımlanan tüm kombinasyonlar, APROS-V6 protokolü kapsamında savunma amaçlı yayın niteliğindedir.

Creative Commons – Atıf-GayriTicari-Türetilemez (CC BY-NC-ND) lisansıyla kamuya açılmıştır.

Bu durum şu anlama gelir:

· Hiçbir kurum, şirket veya kişi bu kombinasyonları patentleyemez.

· lisans dışı ticari kullanım yasaktır

· Atıf yapılması zorunludur: “APROS-V6 Protokolü – Muzaffer Enes Yünlü”